

*На правах рукописи*

Молчанова Ольга Константиновна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА  
РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института.

**Научный руководитель:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
с курсом перинатологии МИ РУДН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Дорониная  
Ольга Константиновна**

**Официальные оппоненты:**

заведующий 2-м акушерским отделением  
патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

**Тетруашвили  
Нана Картлосовна**

заместитель директора по развитию  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,  
профессор кафедры акушерства  
и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «ПГМУ  
им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

**Олина  
Анна Александровна**

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «09» февраля 2026 года в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

**Ученый секретарь**

диссертационного совета ПДС 0300.017  
кандидат медицинских наук, доцент

**Орехов  
Роман Евгеньевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Самопроизвольное прерывание беременности – одно из наиболее частых осложнений гестации (Радзинский В. Е., Оразмурадов А. А., 2020; ESHRE, 2023). К ранним репродуктивным потерям относят все эпизоды самопроизвольного прерывания до 12-й недели беременности, при этом около 1/3 выкидышей происходят до 8 недель гестации (Румянцева З. С. и соавт., 2021; Devall A. et al., 2021; ESHRE, 2023; Ferraz P. A. et al., 2024).

Репродуктивные потери представляют собой не только медицинскую, но и социальную проблему, особенно значимую в условиях естественной убыли и уменьшения естественного прироста населения (Волков В. Г., Чурсина О. В., 2020; Plagg B. et al., 2025). Невынашивание на ранних сроках диагностируется у 10–25% пациенток с клинически подтвержденными беременностями, а в целом у 25% женщин в течение жизни происходит хотя бы один выкидыш. Обостряют ситуацию коморбидность и состояние репродуктивного благополучия женщин в фертильном возрасте (Devall A. et al., 2021; ESHRE, 2023).

Нарушенное развитие беременности и механизмы регуляции эмбриофетальной системы в первом триместре считаются инициальной фазой для дальнейших осложнений. Именно поэтому ранние сроки беременности являются объектом пристального внимания научного сообщества, как в нашей стране, так и за рубежом (Ордянец И. М. и соавт., 2021; Devall A. et al., 2021).

Недавние исследования показали, что воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) и, в частности, хронический эндометрит (ХЭ) являются ведущими факторами риска невынашивания беременности, что связано с нарушением процесса имплантации (Базиева Т. А. и соавт., 2023; Hviid Saxtorph M. et al., 2020; Lee A. et al., 2024; Ticconi C. et al., 2024). Эндометрий играет критически важную роль в осуществлении репродуктивной функции. Оптимальный иммунный ответ является основным фактором, регулирующим рецептивность эндометрия. За последние десятилетия было проведено множество исследований, направленных на изучение биомолекулярных механизмов, обеспечивающих восприимчивость эндометрия (Dixit A. et al., 2020; Hviid Saxtorph M. et al., 2020; Lee A. et al., 2024; Ticconi C. et al., 2024), а также идентификацию конкретных типов клеток и клеточных путей, участвующих в этом процессе (Аскар Е. и соавт., 2023; Романова О. А. и соавт., 2022; McQueen D. et al., 2021). Тем не менее, знания об этих механизмах остаются во многом неполными, отсутствуют сведения о маркерах, позволяющих до наступления беременности прогнозировать снижение функциональной активности эндометрия. В связи с этим одно из решений многоликой проблемы повторных ранних

репродуктивных потерь представляется весьма актуальным, прежде всего, в поисках маркеров раннего (предимплантационного) прогнозирования риска их возникновения.

**Степень разработанности темы.** На основе тщательного анализа литературы становится очевидным, что рецептивный эндометрий – сложная биологическая среда, которая играет ключевую роль в системе «мать–плацента–плод» и обеспечении успешной имплантации (Оразов М. Р. и соавт., 2020; Ордиянц И. М. и соавт., 2020). В последнее время усиливается интерес к изучению маркеров, характеризующих рецептивность эндометрия. Исследование эпигенетических механизмов, регулирующих выработку и функции микро-РНК, является относительно новым и дискуссионным направлением в изучении патогенеза невынашивания беременности (Ордиянц И.М. и соавт., 2023). Микро-РНК представляется перспективным маркером для диагностики многих заболеваний, однако ее применение для прогнозирования невынашивания беременности остается малоизученным, противоречивым и фрагментарным. В зарубежных исследованиях, в основном, описаны характеристики микро-РНК, принадлежащих плацентарной ткани и плазме крови. Работ, изучающих профили микро-РНК в эндометрии, крайне мало, хотя это направление исследований представляется наиболее перспективным (Dar G. M. et al., 2025; De Foucher T. et al., 2018; Hosseini M. K. et al., 2018; Lee J.Y. et al., 2020).

Более подробно изучен другой маркер рецептивности и функциональной активности эндометрия, отражающий морфофункциональную полноценность эндометрия – белок репродуктивной системы альфа-2-микроглобулин (гликоделин А), который обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, обладая различными биологическими эффектами. В частности, гликоделин А модулирует эндокринную функцию и дифференцировку клеток трофобласта, а также проявляет мощную иммуносупрессивную активность, подавляя иммунный ответ матери на эмбрион (Посисеева Л. В. и соавт., 2020; Löb S. et al., 2021; Luongo F. P. et al., 2025). Установлено, что гликоделин А способствует выработке сосудистого эндотелиального фактора роста, необходимого для полноценного ангиогенеза и нормального формирования плаценты, и отражает функциональное состояние эндометрия (Лызикова Ю. А., 2021; Dixit A. et al., 2020; Hviid Saxtorph M. et al., 2020; Luongo F. P. et al., 2025). Авторы указанных исследований предположили, что снижение уровня гликоделина А в эндометрии может происходить у пациенток с высоким риском выкидыша, и связали этот факт с недостаточной продукцией прогестерона. Однако, несмотря на то что в современной литературе имеется большое количество исследований, подтверждающих, что гликоделин А можно считать маркером многих заболеваний репродуктивной системы, его влияние на патогенез

невынашивания беременности изучено недостаточно (Guo J. et al., 2023). Стоит отметить, что сведения о референтных значениях гликоделина А в сывороточной крови разрозненны и противоречивы, а в гравидарно измененном эндометрии, как при неразвивающейся беременности (НБ), так и при самопроизвольном аборте, по данным доступных источников, вообще не изучены.

Высокая частота ранних потерь беременности и отсутствие тенденции к улучшению ситуации, противоречивость существующих исследований, а также дефицит протеомных и молекулярно-генетических маркеров для доклинической диагностики нарушений рецептивности эндометрия стали основой для выбора темы, целей и задач данного исследования.

**Цель исследования:** повысить эффективность прогнозирования персонифицированного риска повторных ранних репродуктивных потерь.

**Задачи исследования:**

1. Определить клиничко-анамнестические предикторы риска повторных ранних репродуктивных потерь.
2. Установить особенности профилей экспрессии микро-РНК (miR-23a, miR-34a, miR-141a, miR-125b) в гравидарно измененном эндометрии, ассоциированные с ранними репродуктивными потерями.
3. Оценить морфофункциональную полноценность эндометрия при повторной ранней потере беременности на основании оценки уровней альфа-2-микроглобулина фертильности (гликоделина А) в эндометрии при ранних репродуктивных потерях и в менструальной крови через 6 месяцев после прерывания беременности.
4. Разработать эффективную модель прогнозирования персонифицированного риска повторных ранних репродуктивных потерь.

**Научная новизна.** В диссертации разработана новая научная идея, существенно обогащающая современную концепцию прогнозирования риска ранних репродуктивных потерь. Получены приоритетные данные об особенностях профилей микро-РНК (miR-23a, miR-34a) в гравидарно измененном эндометрии, ассоциированных с ранними репродуктивными потерями, расширяющие представления о патогенезе привычного невынашивания беременности.

Уточнена роль альфа-2-микроглобулина фертильности (гликоделина А) в оценке эндометрия при ранних репродуктивных потерях, а также на 2–3-й день менструального цикла через 6 месяцев после прерывания беременности. Дополнены сведения о клиничко-анамнестических предикторах ранних репродуктивных потерь.

Разработана модель прогнозирования повторных ранних репродуктивных потерь, на основе которой построена балльная шкала прогнозирования

повторного невынашивания беременности.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** В результате исследования расширены и углублены знания о патогенезе ранних репродуктивных потерь при неразвивающейся беременности и самопроизвольном выкидыше, доказана функциональная роль конкретных микро-РНК: miR-23a, miR-34a, активирующих процессы апоптоза клеток эндотелия и фиброза стромы эндотелия в сосудах маточно-плацентарного кровотока, связанного с недостаточной гестационной перестройкой спиральных артерий (ишемия, тромбоз, кровоизлияния).

Полученные данные подтверждают значимость гликоделина А как лабораторного маркера, позволяющего углубить оценку морфофункциональной полноценности эндометрия на этапе прегравидарной подготовки у пациенток с ранними репродуктивными потерями.

Разработана и научно обоснована модель прогнозирования персонифицированного риска ранних репродуктивных потерь, позволяющая у 85,7% пациенток прогнозировать повторное невынашивание беременности на раннем сроке с чувствительностью и специфичностью 88,9% и 82,5%, соответственно. Разработан удобный для практикующего врача алгоритм стратификации пациенток по группам риска повторных ранних репродуктивных потерь, создан QR-код для удобства интерпретации данных в клинической практике.

**Методология и методы исследования.** Методология диссертационного исследования включала сравнительный анализ факторов риска, изучение прогностических маркеров повторных ранних репродуктивных потерь с последующей разработкой прогностической модели. Исследование выполнялось с соблюдением принципов доказательной медицины (группы были сформированы после получения добровольного информированного согласия пациенток на участие в исследовании, с учетом критериев включения и исключения и применением современных статистических методов и инструментов).

Дизайн исследования – открытое, сравнительное, проспективное исследование в параллельных группах с использованием современных клиничко-лабораторных, морфологических и инструментальных методов.

Этапы исследования:

I этап включал выкопировку данных из первичной медицинской документации пациенток с верифицированным диагнозом «Внутриутробная гибель плода (эмбриона) (O02.1)», «Самопроизвольный аборт (O03)», «Медицинский аборт (O04)».

Заданным критериям включения соответствовали 300 женщин. Согласно дизайну, изучаемая когорта женщин была разделена на три группы: 100

пациенток с НБ (I группа) и 100 женщин с самопроизвольным абортом в сроке до 12 недель беременности (II группа). Группу сравнения (III группу) составили 100 женщин, поступивших в стационар кратковременного пребывания с целью прерывания нежеланной беременности до 12 недель. Для дизайна исследования были использованы рекомендации STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology). Минимальное число исследуемых было рассчитано по методу расчета объема выборки по Отдельновой К.А. (1980). Этот метод определяется для каждого вида исследования. Для кандидатской диссертации применяются показатели, характерные для исследования средней точности. Исходя из показателей метода, в одной группе должно было быть не менее 100 исследуемых. А минимальный для доказательности исследования общий (суммарный) объем выборки/когорты, объединяющий основную и контрольную группу – не менее 300 пациенток.

Критерии включения:

- возраст пациенток (18–45 лет);
- верифицированный диагноз «Внутриутробная гибель плода (эмбриона) (O02.1)», установленный при поступлении пациентки в стационар на основании результатов концентрации хорионического гонадотропина человека  $\beta$  ( $\beta$ -ХГЧ) и ультразвукового исследования (УЗИ) матки и придатков, когда эмбрион не визуализировался при размерах плодного яйца 18 мм и более трансвагинальным датчиком и при отсутствии сердцебиения эмбриона с копчико-теменным размером (КТР) не менее 5 мм;
- верифицированный диагноз «Самопроизвольный аборт (O03)»;
- верифицированный диагноз «Медицинский аборт (O04)»;
- информированное добровольное согласие на включение в исследование и все необходимые лечебно-диагностические мероприятия.

Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний; заболевания в стадии декомпенсации; врожденные пороки развития органов малого таза; системные заболевания соединительной ткани; беременность, наступившая в циклах ВРТ; заболевания мужской репродуктивной системы партнера.

II этап был выполнен с целью установления причинно-следственных связей между воздействием (факторами риска) и исходом (ранними репродуктивными потерями).

Для реализации этой задачи были использованы следующие методы:

- социологический – анкетирование для выявления потенциальных предикторов риска ранних репродуктивных потерь;
- клинический – сбор данных анамнеза, объективного исследования, лабораторных данных;
- морфологическое исследование эндометрия;

- микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов;
- иммуноферментный анализ эндометрия (гликоделин А);
- молекулярно-генетический анализ эндометрия (микро-РНК).

Все пациентки, включенные в исследование, были обследованы согласно приказу МЗ РФ №1130н от 20 октября 2020 года.

Для решения поставленных задач были проанализированы 300 комплектов медицинской документации («Медицинская карта стационарного больного», форма №003/у-07). Анамнестические данные каждой пациентки были выкопированы из медицинской документации в анкету, содержащую 80 пунктов. Клинико-статистический анализ включал: паспортные данные, сведения об образовании, социальном и семейном положении, вредных привычках, перенесенных и сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваниях, репродуктивном анамнезе, осложнениях настоящей беременности, информацию о половом партнере, его заболеваниях, вредных привычках. Также изучались сведения о менструальной функции, особенностях половой жизни, перенесенных гинекологических заболеваниях, репродуктивной функции (паритет, интергенетический интервал, сведения о каждой из предшествовавших беременностей и их исходах, методах используемой контрацепции).

Материал настоящего исследования: эндометрий, который был взят во время опорожнения полости матки при прерывании беременности, медицинские карты стационарного больного (форма № 003/у-07), анкета.

Оценку структуры гравидарно измененного эндометрия осуществляли путем гистологического исследования биопсийного материала. Для морфологической оценки биоптаты фиксировались в растворе формалина (10%), затем по традиционной технологии изготавливались парафиновые блоки, при помощи микротомы выполнялись срезы, которые впоследствии окрашивались гематоксилином и эозином и по Ван Гизону.

Определение гликоделина А осуществлялось принципом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), который включает иммунологическую реакцию антиген-антитело по сэндвич-принципу и ферментативную реакцию, приводящую к развитию изменения окраски раствора хромогена в зависимости от концентрации антигена. После измерения величины оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация гликоделина А в анализируемых образцах гравидарно измененного эндометрия и в менструальной крови. Всего выполнено 90 исследований. Материал взят во время опорожнения полости матки при вакуум-аспирации и на 2–3-й день менструального цикла, не ранее чем через 6 месяцев после прерывания беременности.

Для реализации поставленной задачи применялись молекулярно-



генетические исследования рецептивности эндометрия. У пациенток взяты образцы гравидарно измененного эндометрия для молекулярно-биологического исследования экспрессии микро-РНК (miR-23a, miR-34a, miR-141a, miR-125b). После центрифугирования отделившуюся плазму хранили в морозильной камере до молекулярно-биологического исследования, выполненного в лаборатории молекулярной генетики федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск). Всего проведено 90 исследований, материал взят во время прерывания беременности методом вакуум-аспирации.

Всем пациенткам было выполнено УЗИ органов малого таза. Эхографически определяли размеры плодного яйца, желточного мешка, КТР эмбриона и сердцебиение эмбриона при его наличии. В случае полного и неполного выкидыша измеряли М-ЭХО и использовали цветное доплеровское картирование. Молекулярно-генетическое исследование, морфологическое исследование было выполнено 90 пациенткам: с НБ (n=30), с самопроизвольным абортom (n=30), с медицинским абортom (n=30).

III этап. Полученные данные использовали для построения прогностической модели риска ранних репродуктивных потерь.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Клинико-анамнестическими факторами риска повторных ранних репродуктивных потерь можно считать: возраст старше 35 лет, избыточную массу тела и ожирение, гипергликемию, хроническую железодефицитную анемию, ВЗМОТ в анамнезе и гипотиреоз.

2. Нарушения рецептивности эндометрия имеют важное значение в патогенезе ранних репродуктивных потерь. Транскриптомным молекулярно-генетическим статистически значимым предиктором нарушений рецептивности гравидарно измененного эндометрия при ранних репродуктивных потерях следует считать снижение профилей экспрессии микро-РНК (miR-23a и miR-34a), повышающее риск ранних репродуктивных потерь в 5,8 раз (ОШ=5,84; 95% ДИ: 2,64–12,9).

3. Нарушение морфофункциональной полноценности эндометрия, оцениваемое по сниженному уровню гликоделина А, регистрируется как при неразвивающейся беременности, так и через 6 месяцев после ранних репродуктивных потерь в менструальной крови (статистически значимое снижение в 2,5–3 раза в сравнении с контрольной группой).

4. Разработанная прогностическая модель, основанная на клинико-анамнестических, серологических и молекулярно-генетических показателях, позволяет с точностью 85,7% прогнозировать риск повторных ранних репродуктивных потерь. Чувствительность модели составляет 88,9%,

специфичность – 82,5%. Балльная шкала, в основе которой модель прогнозирования риска повторных ранних репродуктивных потерь, позволяет выделить группу высокого риска с учетом выявленных клинико-лабораторных предикторов и обосновать необходимость углубленного обследования и профилактических мероприятий на прегравидарном этапе.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Достоверность и обоснованность основных научных результатов и выводов диссертационной работы подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений, применением в работе современных методов исследования и статистического анализа, соответствующих поставленной цели и задачам. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью отражают суть полученных в ходе выполнения диссертационного исследования результатов, статистически значимы и научно обоснованы в тексте работы, а также наглядно представлены в таблицах и рисунках.

Статистическая обработка материала осуществлялась с применением принципов и методик программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS 28.0.1 (IBM, США) и критериев доказательной медицины.

Результаты исследования и основные положения диссертации представлены на IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2022), на IX Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2022), на XI Всероссийском конкурсе научно-исследовательских работ (Уфа, 2023), на IX Всероссийской научной конференции «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 2024), на I Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Савельевские чтения» (Москва, 2024).

Апробация диссертации состоялась 21 апреля 2025 года на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор В.Е. Радзинский) медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Протокол № 9 от 21.04.2025).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Автору принадлежит ключевая роль в определении направления

исследования, анализе достижений современной науки по изучаемой проблеме, статистическом анализе полученных данных. Совместно с научным руководителем был разработан план диссертации, ее основные идеи и содержание. Автор самостоятельно обосновала актуальность темы диссертации, а также сформулировала цель, задачи и этапы научного исследования. Лично автором была проведена систематизация и статистическая обработка полученных данных с обоснованием положений, выносимых на защиту и выводов, отражающих основные научные достижения выполненного исследования. Также автор самостоятельно подготовила публикации по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 – в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, 1 – в издании, индексируемом в библиографической базе SCOPUS.

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, включающего методологию исследования, шести глав (обзор литературы; дизайн, программа, материалы и методы исследования; три главы с изложением результатов собственных исследований; обсуждение полученных научных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы из 175 источников (86 на русском и 89 на английском языках). Работа содержит 61 таблицу и иллюстрирована 18 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты и их обсуждение.** Клинико-статистический анализ состояния здоровья обследованных женщин выявил сопоставимость между группами исследования по уровню образования, семейному положению, возрасту партнера, менархе и коитархе.

Статистический анализ показал, что медиана (Me) возраста пациенток группы контроля составила 31 год, в отличие от групп с НБ и самопроизвольными выкидышами, в которых медиана (Me) возраста – 35 лет ( $p=0,001$ ). Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые подтверждают точку зрения, что женщины старшей возрастной группы имеют повышенный риск невынашивания беременности (Bortoletto P. et al., 2022).

При анализе количества случаев репродуктивных потерь в исследуемых группах выявлено, что привычное невынашивание беременности статистически значимо чаще встречалось у пациенток с НБ ( $p=0,036$ ) и самопроизвольным абортом ( $p=0,022$ ) по сравнению с группой контроля. Во всех случаях репродуктивные потери были отмечены в сроке беременности до 12 недель.

Клинико-анамнестическими статистически значимыми факторами риска ранних репродуктивных потерь являются выявленные экстрагенитальные

предикторы: избыточная масса тела и ожирение – у 35 (35,0%) пациенток с НБ и у 42 (42,0%) с самопроизвольным абортom против 18 (18,0%) в контрольной группе ( $p_{1-3}=0,007$ ,  $p_{2-3}=0,001$ ); хроническая железодефицитная анемия (ЖДА) – у 20 (20,0%) и 27 (27,0%) против 8 (8,0%) соответственно ( $p_{1-3}=0,025$ ,  $p_{2-3}=0,025$ ); гипотиреоз – у 9 (9,0%) и у 2 (2,0%) против 0% соответственно ( $p_{1-3}=0,042$ ,  $p_{2-3}=0,048$ ); гинекологические заболевания (ВЗОМТ) – у 14 (14,0%) и 12 (12,0%) против 0% соответственно ( $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,005$ ); репродуктивные потери (две и более) в анамнезе – у 23 (23,0%) и у 16 (16,0%) против 0% соответственно ( $p_{1-3}=0,027$ ,  $p_{2-3}=0,047$ ); оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы – у 20 (20,0%) пациенток с НБ против 6 (6,0%) контрольной группы ( $p_{1-3}=0,012$ ); нарушения менструального цикла – у 7 (7,0%) против 0% соответственно ( $p_{1-3}=0,011$ ).

Согласно данным ультразвуковой диагностики, в группе пациенток с самопроизвольным абортom медиана срока прерывания беременности соответствовала сроку, на котором был диагностирован самопроизвольный аборт – 6 недель. В группе с НБ средний срок, на котором прервалась беременность, составил 7 недель. Медиана срока беременности, на котором диагностировали НБ, составила 10 недель, т.е. задержка плодного яйца в полости матки до прерывания беременности у пациенток с НБ в среднем составила 3 недели. Таким образом, полученные нами данные согласуются с данными некоторых авторов, которые считают, что сроки появления симптомов, характерных для клинической картины прерывания беременности, и срок гибели эмбриона соответствуют периоду первой волны инвазии цитотрофобласта, происходящей в 6–8 недель гестации, и характеризуют нарушение этих механизмов (Барабашева С. С. и соавт., 2021).

Анализ лабораторных данных показал, что при НБ выявлено статистически значимое изменение уровней следующих показателей в периферической крови: уровня эритроцитов –  $4,22 \times 10^{12}/л$  в группе с НБ и  $4,36 \times 10^{12}/л$  в контрольной группе ( $p=0,016$ ), лейкоцитов –  $8,7 \times 10^9/л$  и  $6,8 \times 10^9/л$  соответственно ( $p=0,001$ ), протромбина по Квику – 98% и 100% соответственно ( $p=0,001$ ), фибриногена – 3,3 г/л и 3,8 г/л соответственно ( $p=0,001$ ), глюкозы – 5,3 ммоль/л и 5,2 ммоль/л соответственно ( $p=0,001$ ), количества кетоновых тел в моче – 1,5 ммоль/л и 0 ммоль/л соответственно ( $p=0,001$ ).

При изучении уровня гликоделина А в гравидарно измененном эндометрии у обследованных нами пациенток установлено, что данный показатель при НБ составил 4000 нг/мл против 8200 нг/мл в контрольной группе ( $p=0,042$ ). Аналогичные данные получены и при сравнении уровня гликоделина А в гравидарно измененном эндометрии пациенток с самопроизвольным абортom – 4500 нг/мл против 8200 нг/мл в контрольной группе ( $p=0,013$ ). В полученных нами данных концентрация гликоделина А в гравидарно измененном эндометрии

исследуемых с НБ составила 4000 нг/мл и была на 48,8% ниже, а при самопроизвольном аборте – 4500 нг/мл и была на 54,9% ниже, чем в контрольной группе (8200 нг/мл) на 6–8-й неделе гестации. Снижение уровня экспрессии альфа-2-микроглобулина фертильности (гликоделина А) в гравидарно измененном эндометрии женщин с самопроизвольным абортом более чем в 2 раза связано со снижением морфофункциональной полноценности гравидарно измененного эндометрия, отражаемой уровнем гликоделина А.

Также концентрация гликоделина А в менструальной крови пациенток с НБ в 3,3 раза ниже, чем в контрольной группе ( $p=0,001$ ), а при самопроизвольном аборте – в 2,3 раза ( $p=0,001$ ). Самый низкий показатель гликоделина А в менструальной крови был при НБ, что, возможно, связано с более глубокими нарушениями рецептивности эндометрия у пациенток с ранними репродуктивными потерями.

Таким образом, нарушение морфофункциональной полноценности гравидарно измененного эндометрия ассоциировано со снижением в нем уровней гликоделина А, регистрируемых как при НБ, так и через 6 месяцев после ранних репродуктивных потерь в менструальной крови (статистически значимое снижение в 2,5–3 раза в сравнении с контрольной группой), что согласуется с существующими представлениями о роли гликоделина А в имплантации (Посисеева и соавт., 2021.; Guo J. et al., 2023).

Снижение уровня экспрессии гликоделина А, начиная с 6–8-й недели беременности, связано с морфологическими изменениями в эндометрии. Морфологическое исследование гравидарно измененного эндометрия показало, что у пациенток с НБ статистически значимо чаще наблюдались изменения, характерные для хронического эндометрита ( $p=0,001$ ). По сравнению с группой пациенток с самопроизвольным абортом ( $p=0,035$ ) и группой контроля ( $p=0,001$ ) в эндометрии у 95% пациенток с НБ отмечались регрессивные изменения в сочетании с диффузной и очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы с примесью плазматических клеток, в 88% случаев в этой группе пациенток в исследуемом материале имелись микрополипоидные ворсинки, в 90% – небольшие очаги склероза стромы со склерозированными сосудами (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Очаги склероза стромы (А) со склерозированными сосудами (Б), окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 400$

Гистологическое исследование соскоба из полости матки свидетельствует о наличии комбинированной причины раннего невынашивания беременности: во-первых, это местные нарушения гемостаза в париетальном эндометрии и *decidua basalis*, подтверждающиеся расслаивающимися кровоизлияниями и тромбозом, вплоть до образования ретроплацентарной гематомы; во-вторых, это гистологические признаки париетального и базального децидуита (эндометрита), который усугубил представленные выше реологические нарушения.

Так как задержка плодного яйца в полости матки до появления клинических признаков прерывания беременности у пациенток с НБ в среднем составила 3 недели, за это время в эндометрии пациенток с НБ происходили более выраженные воспалительные изменения, чем у пациенток с самопроизвольным выкидышем, что связано с более длительным нахождением хориальной ткани в полости матки. Остановка развития беременности произошла на фоне нарушенных процессов децидуализации эндометрия и недостаточной гестационной перестройки спиральных артерий. Похожие данные были получены в исследованиях Андреевой М.В. (2021) и Матризаевой Г.Д. (2023).

С целью улучшения качества прогнозирования ранних репродуктивных потерь была оценена роль молекулярно-генетических факторов и их патогенетическое значение. У обследованных пациенток взяты образцы гравидарно измененного эндометрия при НБ и самопроизвольном выкидыше для исследования экспрессии следующих микро-РНК: miR-23a, miR-34a, miR-141a, miR-125b.

Анализ уровня экспрессии miR-23a в группе с НБ и самопроизвольным абортom выявил, что уровень экспрессии miR-23a в гравидарно измененном эндометрии был статистически значимо ниже в группе с НБ ( $p=0,003$ ) и в группе с самопроизвольным абортom ( $p=0,045$ ) по сравнению с группой контроля (Таблица 1).

Таблица 1 – Уровень экспрессии miR-23a в эндометрии

Группы	N	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>
I (НБ)	30	-1,32	-0,30 – -2,72
II (самопроизвольный аборт)	30	-0,42	-0,24 – -0,66
III (контрольная)	30	-0,12	-0,09 – -0,23
p <sub>1-3</sub>	<b>0,003</b>		
p <sub>2-3</sub>	<b>0,045</b>		
p <sub>1-2</sub>	0,097		

Как видно из данных, представленных в Таблице 2, уровень экспрессии miR-34a в гравидарно измененном эндометрии в группе с НБ был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля.

Таблица 2 – Уровень экспрессии miR-34a в эндометрии

Группы	N	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>
I (НБ)	30	-1,21	-0,90 – -1,41
II (самопроизвольный аборт)	30	-0,92	-0,72 – -1,21
III (контрольная)	30	-0,04	-0,01 – -0,39
p <sub>1-3</sub>	<b>0,047</b>		
p <sub>2-3</sub>	0,054		
p <sub>1-2</sub>	0,958		

Анализ уровня экспрессии miR-141a и miR-125b выявил, что их уровень экспрессии в гравидарно измененной эндометрии исследуемых групп, не был статистически значимым по сравнению с группой контроля ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, на этом этапе исследования было определено, что miR-23a и miR-34a могут являться прогностическими молекулярно-генетическими предикторами нарушений рецептивности гравидарно измененной эндометрии при ранних репродуктивных потерях и, наряду с гликоделином А, отражают морфофункциональную полноценность эндометрия. Полученные результаты исследования согласуются с результатами научных работ Yanokura M. et al. (2020) и Tutunfroush M. et al. (2021).

На следующем этапе исследования с целью поиска наиболее эффективных маркеров прогнозирования ранних репродуктивных потерь был выполнен более детальный анализ факторов риска повторных ранних репродуктивных потерь. Для построения математической модели прогнозирования риска ранних репродуктивных потерь были выбраны 200 пациенток: 137 пациенток с одной и 63 пациентки с двумя и более ранними репродуктивными потерями в анамнезе (ПНБ). Из 200 пациенток с помощью метода псевдорандомизации были выбраны 63 пациентки с двумя и более ранними репродуктивными потерями в анамнезе – «случай» и 63 пациентки с одной репродуктивной потерей – «контроль».

Как следует из полученных данных, пациентки с ПНБ были достоверно старше, чем пациентки с одной репродуктивной потерей в анамнезе ( $p = 0,008$ ). В группе с привычным невынашиванием было достоверно больше пациенток старше 35 лет в отличие от группы пациенток с одной репродуктивной потерей в анамнезе ( $p = 0,003$ ). Риск повторных репродуктивных потерь у пациенток в возрасте старше 35 лет был в 2,1 раза выше, чем у женщин в возрасте 35 лет и младше, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=2,16; 95% ДИ: 1,06–4,40). Медиана возраста партнера пациенток с ПНБ составила 38 лет, что достоверно значимо в сравнении с возрастом партнеров пациенток с одной репродуктивной потерей в анамнезе. Медиана возраста партнера в данной группе составила 35 лет ( $p = 0,035$ ). Полученные данные подтверждают влияние возраста обоих партнеров на риск развития повторных ранних репродуктивных потерь.

ИМТ 25,0 кг/м<sup>2</sup> и более статистически значимо чаще встречался у пациенток с привычным невынашиванием, в отличие от пациенток с одной репродуктивной потерей в анамнезе. Избыточная масса тела и ожирение наблюдались у 42,9% пациенток с двумя и более репродуктивными потерями и у 11,1% пациенток с одной репродуктивной потерей в анамнезе ( $p=0,001$ ). Риск повторных репродуктивных потерь у пациенток с избыточной массой тела и ожирением был в 6,0 раз выше, по сравнению с пациентками с нормальной массой тела, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=6,00; 95% ДИ: 2,36–15,21). Можно заключить, что избыточная масса тела является прогностическим предиктором повторных ранних репродуктивных потерь.

При анализе уровней глюкозы крови в исследуемых группах также были установлены существенные различия. Уровень глюкозы в венозной крови был достоверно выше в группе с привычным невынашиванием, в отличие от группы с одной репродуктивной потерей в анамнезе ( $p=0,001$ ), что подтверждает влияние гипергликемии на развитие репродуктивных потерь.

Статистически значимые различия были выявлены также в уровне гемоглобина в крови пациенток исследуемых групп. Достоверное снижение уровня гемоглобина наблюдалось у пациенток с ПНБ, в отличие от группы с одной репродуктивной потерей в анамнезе ( $p=0,048$ ).

У пациенток с привычным невынашиванием достоверно чаще наблюдалась хроническая ЖДА ( $p=0,007$ ). Риск повторных репродуктивных потерь у пациенток с ЖДА в анамнезе был в 2,98 раза выше по сравнению с пациентками без ЖДА, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=2,98; 95% ДИ: 1,33–6,67). Таким образом, ЖДА является предиктором повторных ранних репродуктивных потерь.

Достоверно чаще у пациенток с ПНБ встречались ВЗОМТ в отличие от пациенток с одной репродуктивной потерей ( $p=0,001$ ). Риск повторных репродуктивных потерь при наличии ВЗОМТ в анамнезе был выше в 7,92 раза, по сравнению с пациентками без ВЗОМТ, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=7,92; 95% ДИ: 3,501–17,89). Полученные данные подтверждают влияние ВЗОМТ на риск развития повторных ранних репродуктивных потерь.

При сравнении частоты гипотиреоза выявлены достоверно значимые отличия. Гипотиреоз был диагностирован у 90 пациенток с двумя и более репродуктивными потерями беременности и 12,5% пациенток с одной репродуктивной потерей в анамнезе ( $p=0,001$ ). Риск повторных репродуктивных потерь при наличии гипотиреоза был выше в 4,77 раза, по сравнению с пациентками, у которых этого фактора риска не было, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=4,77; 95% ДИ: 2,23–10,23). Гипотиреоз также является предиктором повторных ранних репродуктивных потерь.



Выявлены статистически значимые различия в уровне гликоделина А в исследуемых группах. У пациенток с привычным невынашиванием уровень гликоделина в менструальной крови был снижен, по сравнению с пациентками с двумя и более репродуктивными потерями в анамнезе ( $p=0,035$ ) (Таблица 3).

Таблица 3 – Уровень гликоделина А в менструальной крови в зависимости от количества репродуктивных потерь в анамнезе, нг/мл

Группы	N	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>
Одна репродуктивная потеря	63	20200	14900–21100
Две и более	63	14740	13280–18100
p	<b>0,035</b>		

Далее было анализировано количество пациенток, у которых в менструальной крови отмечалось снижение гликоделина А 14740 нг/мл и ниже. Сравнение уровней гликоделина А в исследуемых группах представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Уровень гликоделина А в менструальной крови в исследуемых группах, n (%)

Группы	N	14740 нг/мл и менее	Более 14740 нг/мл
Одна репродуктивная потеря	30	6 (20,0)	24 (80,0)
Две и более	30	18 (60,0)	12 (40,0)
p	<b>0,001</b>		

Риск повторных репродуктивных потерь был выше в 2,79 раза при снижении уровня гликоделина А в менструальной крови до 14740 нг/мл и менее в биоптате эндометрия, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=2,79; 95% ДИ: 1,25–6,26). Далее был проведен анализ микро-РНК в исследуемых группах.

Как видно из Таблицы 5, экспрессия miR-23a была достоверно ниже в группе с привычным невынашиванием по сравнению с группой с одной репродуктивной потерей в анамнезе ( $p=0,002$ ), что указывает на сниженную рецептивность гравидарно измененного эндометрия в данной группе.

Таблица 5 – Экспрессия miR-23a в зависимости от количества репродуктивных потерь в анамнезе

Группы	N	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>
Одна репродуктивная потеря	63	-0,38	-0,34–0,41
Две и более	63	-1,33	-0,74–2,50
p	<b>0,002</b>		

Далее было проанализировано количество пациенток, у которых отмечалось снижение экспрессии miR-23a ниже значения -0,38, которое, как представлено в Таблице 6, соответствует медиане экспрессии miR-23a при одной репродуктивной потере.

Таблица 6 – Частота снижения экспрессии miR-23a ниже значения -0,38 при репродуктивных потерях, n (%)

Группы	N	Нет	Да
Одна репродуктивная потеря	63	38 (60,3)	25 (39,7)
Две и более	63	13 (20,7)	50 (79,3)
p	<0,001		

В группе с привычным невынашиванием у 95% пациенток отмечалась сниженная экспрессивная активность miR-23a ( $p < 0,001$ ). Риск повторных репродуктивных потерь был выше в 5,84 раз при сниженной экспрессии miR-23a ниже -0,38 в биоптате гравидарно измененного эндометрия, различия были статистически значимыми (ОШ=5,84; 95% ДИ: 2,64–12,9).

В отличие от miR-23a, экспрессия miR-34a в гравидарно измененном эндометрии оставалась на одном уровне, вне зависимости от количества репродуктивных потерь в анамнезе ( $p = 1,200$ ).

Согласно полученным данным, снижение экспрессии miR-23a и miR-34a в гравидарно измененном эндометрии связано с недостаточной гестационной перестройкой спиральных артерий (ишемия, тромбоз, кровоизлияния). Таким образом, можно заключить, что транскриптомными молекулярно-генетическими предикторами нарушений рецептивности эндометрия при ранних репродуктивных потерях является снижение экспрессии miR-23a и miR-34a.

На основании изученных факторов риска репродуктивных потерь разработана прогностическая модель для определения вероятности повторных репродуктивных потерь в зависимости от следующих маркеров.

1. Возраст женщины. Риск следующей репродуктивной потери у пациенток в возрасте старше 35 лет в 2,16 раза выше по сравнению с женщинами 35 лет и младше (ОШ=2,16; 95% ДИ: 1,06–4,40).

2. Избыточная масса тела и ожирение. Риск следующей репродуктивной потери у пациенток с избыточной массой тела и ожирением в 6,0 раз выше по сравнению с пациентками с нормальной массой тела (ОШ=6,0; 95% ДИ: 2,36–15,21).

3. Гипотиреоз. Риск следующей репродуктивной потери при наличии гипотиреоза в 4,77 раза выше по сравнению с пациентками, у которых этот фактор отсутствует (ОШ=4,77; 95% ДИ: 2,23–10,23).

4. Повышение уровня глюкозы в венозной крови до 5,3 ммоль/л и выше. Уровень глюкозы в крови достоверно выше у женщин с двумя и более репродуктивными потерями в отличие от пациенток с одной репродуктивной потерей в анамнезе ( $p=0,001$ ).

5. Хроническая железодефицитная анемия. Риск следующей репродуктивной потери у пациенток с анемией в анамнезе в 2,98 раза выше по сравнению с пациентками без анемии (ОШ=2,98; 95% ДИ: 1,33–6,67).

6. ВЗОМТ. Риск следующей репродуктивной потери при наличии хронических воспалительных заболеваний матки в анамнезе выше в 7,92 раз по сравнению с пациентками без ВЗОМТ (ОШ=7,92; 95% ДИ: 3,51–17,89).

7. Снижение уровня гликоделина А в менструальной крови до 14740 нг/мл и ниже. Риск следующей репродуктивной потери выше в 2,79 раза при уровне гликоделина А в менструальной крови 14740 нг/мл и ниже (ОШ=2,79; 95% ДИ: 1,25–6,26).

8. Экспрессия miR-23a -0,38 и ниже в биоптате эндометрия. Риск следующей репродуктивной потери выше в 5,84 раз при уровне экспрессии miR-23a в биоптате эндометрия -0,38 и ниже (ОШ=5,84; 95% ДИ: 2,64–12,9).

Для выделения факторов риска ранних репродуктивных потерь был использован метод бинарной логистической регрессии. С помощью регрессионного анализа нами была построена достоверная модель ( $\chi^2=40,1$ ;  $p<0,001$ ).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p=0,001$ ). При оценке зависимости вероятности повторных репродуктивных потерь от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая, представленная на Рисунке 2.

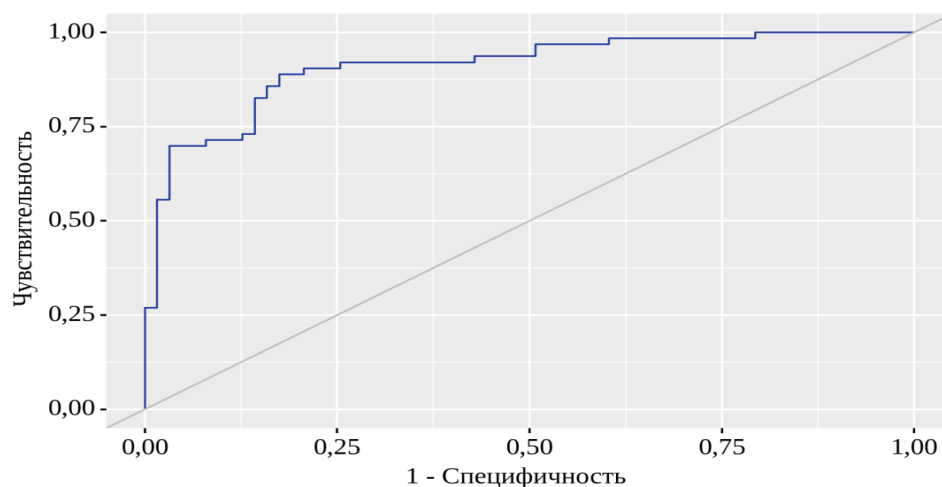


Рисунок 2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности привычного невынашивания от значения логистической функции Р

Площадь под ROC-кривой составила  $0,911 \pm 0,027$  с 95% ДИ: 0,858–0,964. Полученная модель была статистически значимой ( $p=0,001$ ).

По результатам бинарного логистического регрессионного анализа была построена достоверная модель для прогноза риска повторных репродуктивных потерь.

Уравнение имело вид:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}} \times 100\%,$$

$$z = -10,726 + 0,040X_{\text{Возраст}} + 0,190X_{\text{ИМТ}} + 2,167X_{\text{Глюкоза}} - 0,059X_{\text{Нб}} \\ + 1,819X_{\text{ВЗОМТ}} + 0,897X_{\text{Гипотиреоз}} + 0,070X_{\text{Гликоделин А}},$$

где:

$P$  – вероятность повторной репродуктивной потери;

$X_{\text{Возраст}}$  – возраст женщины старше 35 лет (нет – 0, да – 1);

$X_{\text{ИМТ}}$  – избыточная масса тела или ожирение (нет – 0, да – 1);

$X_{\text{Глюкоза}}$  – уровень глюкозы в сыворотке крови 5,3 ммоль/л и выше (нет – 0, да – 1);

$X_{\text{Нб}}$  – хроническая железодефицитная анемия (нет – 0, да – 1);

$X_{\text{ВЗОМТ}}$  – ВЗОМТ в анамнезе (нет – 0, да – 1);

$X_{\text{Гипотиреоз}}$  – гипотиреоз (нет – 0, да – 1);

$X_{\text{Гликоделин А}}$  – уровень гликоделина А в менструальной крови 14740 нг/мл и ниже (нет – 0, да – 1).

Таблица 7 демонстрирует интерфейс модели прогнозирования ранних репродуктивных потерь.

Таблица 7 – Интерфейс разработанной модели оценки риска повторных ранних репродуктивных потерь

Факторы риска	Баллы
Возраст женщины старше 35 лет (нет – 0, да – 1)	
Избыточная масса тела или ожирение (нет – 0, да – 1)	
Уровень глюкозы 5,3 ммоль/л и выше (нет – 0, да – 1)	
Хроническая железодефицитная анемия (нет – 0, да – 1)	
Гипотиреоз (нет – 0, да – 1)	
ВЗОМТ в анамнезе (нет-0, да-1)	
Уровень гликоделина А в менструальной крови 14740 нг/мл и ниже (нет – 0, да – 1)	
Итого:	
1–3 балла – средний риск; 4–7 баллов – высокий риск	

Таким образом, на основании полученных результатов нами разработана математическая модель персонифицированного прогноза оценки риска повторных ранних репродуктивных потерь.

После получения регрессионного уравнения была произведена кросс-проверка, в ходе которой были получены высокие предсказательные результаты разработанного алгоритма (Рисунок 3).

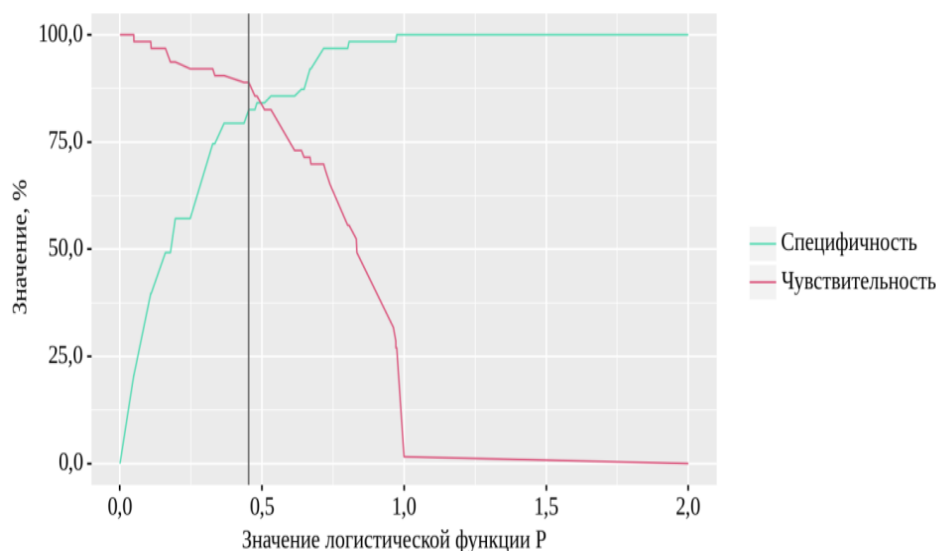


Рисунок 3 – Чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Как представлено на Рисунке 3, пороговое значение логистической функции P составило 0,454. Повторные репродуктивные потери прогнозировались при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей.

На основании изученных факторов риска была разработана прогностическая модель для определения вероятности повторных ранних репродуктивных потерь. Чувствительность и специфичность модели составили 88,9% и 82,5%, соответственно. Точность составила 85,7%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что тактика ведения пациенток, предусматривающая персонифицированную оценку риска повторных неудач беременности, для расширения возможностей современных профилактических мероприятий на этапе реабилитации после репродуктивных потерь является наиболее обоснованной в проблеме невынашивания беременности.

Таким образом, проведенное исследование позволило сформировать следующие **выводы**:

1. Клинико-анамнестическими факторами риска ( $p < 0,01$ ) повторных ранних репродуктивных потерь следует считать: возраст старше 35 лет (ОШ=4,17; 95% ДИ: 1,7–10,2), избыточную массу тела и ожирение (ОШ=6,00; 95% ДИ: 2,36–15,21), уровень гликемии 5,3 ммоль/л и выше хроническую железодефицитную анемию (ОШ=2,98; 95% ДИ: 1,33–6,67), наличие ВЗОМТ в анамнезе (ОШ=7,92; 95% ДИ: 3,507–17,888), гипотиреоз (ОШ= 4,77; 95% ДИ: 2,228–10,226).

2. Прогнозирование риска повторных случаев репродуктивных потерь может осуществляться на основании оценки профилей экспрессии микро-РНК в гравидарно измененном эндометрии: у пациенток с повторными репродуктивными потерями уровни экспрессии miR-23a снижены в 10 раз ( $p=0,045$ ), miR-34a – в 7 раз ( $p=0,038$ ). Снижение у пациенток профилей экспрессии miR-23a до -0,38 ( $Q_1$ - $Q_3$ : -0,34 – -0,41,  $p=0,002$ ) повышает риск ранних репродуктивных потерь в 5,8 раз (ОШ=5,84; 95% ДИ: 2,64–12,90,  $p < 0,001$ ). Изменения профилей экспрессии miR-141a и miR-125b незначимы в прогнозировании повторных ранних репродуктивных потерь ( $p > 0,05$ ).

3. Снижение уровней альфа-2-микроглобулина фертильности (гликоделина А), отмечаемое в эндометрии у пациенток при повторных репродуктивных потерях [4000 нг/мл ( $p=0,001$ )], сохраняется и через 6 месяцев [11224,4 нг/мл ( $p=0,001$ ) против 13722,5 нг/мл ( $p=0,001$ ) при самопроизвольном аборте], что связано с нарушением морфофункциональной полноценности эндометрия. Риск повторных ранних репродуктивных потерь при уровне гликоделина А в менструальной крови 14740 нг/мл и менее в 2,8 раза выше (ОШ=2,79; 95% ДИ: 1,25–6,26).

4. Разработанная прогностическая модель, основанная на использовании клинико-анамнестических, серологических и молекулярно-генетических предикторов, позволяет прогнозировать повторную репродуктивную потерю в первом триместре гестации у 85,7% пациенток. Чувствительность и специфичность модели составляют, соответственно, 88,9% и 82,5%.

Проведенное исследование позволяет сформулировать **практические рекомендации**:

1. Всем пациенткам с ранними репродуктивными потерями должна быть назначена прегравидарная подготовка на уровне первичного звена оказания акушерско-гинекологической помощи, необходимо выявлять предикторы риска репродуктивных потерь, а также выполнять комплексную диагностику и лечение гинекологических и экстрагенитальных заболеваний на прегравидарном этапе.

2. При выявлении двух и более наиболее значимых предикторов риска репродуктивных потерь (возраст старше 35 лет, повышение уровня глюкозы в крови, железодефицитная анемия, гипотиреоз, ВЗОМТ) необходимо выполнить морфологическое исследование эндометрия, исследование уровня гликоделина А

в менструальной крови с последующей оценкой индивидуального риска репродуктивных потерь, согласно модели риска, основанной на балльной прогностической шкале. Для упрощения расчетов и быстроты интерпретации данных целесообразно использовать разработанный онлайн-калькулятор (QR-код), в котором отражены все факторы риска с последующим результатом в баллах после прохождения анкетирования.



3. Балльная шкала прогноза риска повторных ранних репродуктивных потерь позволяет сформировать группу высокого риска с учетом клинико-лабораторных предикторов и обосновать необходимость углубленного обследования и профилактических мероприятий на прегравидарном этапе. При сумме баллов 4 и более пациентка должна быть стратифицирована в группу высокого риска.

4. Пациенткам в группе высокого риска репродуктивных потерь показан комплекс реабилитационных мероприятий, лечение и профилактика железодефицитной анемии, лечение гипотиреоза, модификация образа жизни, коррекция гликемии, что позволит улучшить репродуктивный прогноз.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Перспективными по проблематике диссертации следует считать: исследования, посвященные использованию в клинической практике разработанной прогностической модели, а также расширение знаний о роли нарушений рецептивности эндометрия на транскриптомном молекулярно-генетическом уровне с целью разработки персонифицированного подхода к реабилитации и прегравидарной подготовке.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Возможности системной энзимотерапии хронического эндометрита после неразвивающейся беременности / И. М. Ордянц, Е. А. Коган, С. С. Барабашева, О. К. Молчанова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 186–193. (Перечень ВАК)

2. Современные представления о молекулярных механизмах регуляции имплантации / О. К. Молчанова, И. М. Ордянц, И. В. Луценко,

В. А. Подставкаина // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № S3 (29). – С. 106–111. (Перечень ВАК)

3. Органические кислоты и их метаболиты в прогнозировании перспектив восстановления фертильности после перенесенной неразвивающейся беременности / И. М. Ордиянц, О. К. Молчанова, С. С. Барабашева, Ф. У. Рамазанова // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № S3 (29). – С. 50–54. (Перечень ВАК)

4. Эффективность применения микронизированного прогестерона в профилактике невынашивания беременности / Х. Хаддад, О. К. Молчанова, К. И. Ли [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, № S3 (33). – С. 108–111. (Перечень ВАК)

5. Прогнозирование ранних репродуктивных потерь: версии и контраверсии / И. М. Ордиянц, О. К. Молчанова, И. А. Алеев [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, № S3 (33). – С. 56–59. (Перечень ВАК)

6. Ордиянц, И. М. Гликоделин – маркер ранних репродуктивных потерь / И. М. Ордиянц, О. К. Молчанова, М. А. Калужская // Оттовские чтения: тезисы IV Общеросс. научно-практич. конференции акушеров-гинекологов – Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 25.

7. Молчанова, О. К. Роль гликоделина в прогнозировании ранних репродуктивных потерь / О. К. Молчанова, М. А. Калужская // Сборник тезисов IX Международного Молодежного Медицинского Конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения-2022» – Санкт-Петербург, 2022. – С. 6.

8. Органические кислоты в оценке клеточной митохондриальной функции при неразвивающейся беременности / И. М. Ордиянц, С. С. Барабашева, О. К. Молчанова, Д. П. Асатрян // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, №3. – С. 155–160. (Перечень ВАК)

9. МикроРНК в генезе ранних репродуктивных потерь / И. М. Ордиянц, О. К. Молчанова, Ю. А. Веряскина [и соавт.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2023. – №4 (95). – С. 52–57. (Перечень ВАК)

10. Базиева, Т. А. Хронический эндометрит при неразвивающейся беременности / Т. А. Базиева, Б. А. Джабраилова, О. К. Молчанова // Инновации в науке и практике. Сборник трудов по материалам XI Всероссийского конкурса научно-исследовательских работ. В 2 ч. – Уфа, 2023. – С. 47–50.

11. Ордиянц, И. М. Питание беременных с позиций доказательной медицины / И. М. Ордиянц, О. К. Молчанова, Л. Г. Газарян // StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. – 2023. – №4 (100). – С. 78–82.



**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ**

Молчанова Ольга Константиновна

(Россия)

Диссертационное исследование посвящено повышению точности прогнозирования повторных ранних репродуктивных потерь. Разработаны критерии и предложена модель прогноза ранних репродуктивных потерь на основании патогенетических и клинических маркеров. К ним относятся: возраст 35 лет и старше, избыточная масса тела и ожирение, повышение содержания глюкозы в крови, хроническая железодефицитная анемия, гипотиреоз, воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, снижение экспрессии miR-23a, miR-34a и гликоделина A в гравидарно измененном эндометрии. Разработанная прогностическая модель, основанная на использовании клиничко-анамнестических и лабораторных показателей, позволяет прогнозировать повторную репродуктивную потерю в первом триместре гестации у 85,7% пациенток. Полученные результаты могут служить прогностическими маркерами возможности восстановления фертильности после перенесенных репродуктивных потерь.

**PREDICTING THE RISK OF EARLY PREGNANCY LOSS**

Molchanova Olga Konstantinovna

(Russia)

The dissertation research is dedicated to improving the accuracy of predicting recurrent early pregnancy loss. Criteria have been developed, and a predictive model for early reproductive losses has been proposed based on pathogenetic and clinical markers. These include: age 35 years and older, overweight and obesity, elevated blood glucose levels, chronic iron-deficiency anemia, hypothyroidism, history of inflammatory diseases of the pelvic organs, and reduced expression of miR-23a, miR-34a, and glycodelin A in gravidity-modified endometrium. The developed prognostic model, based on clinical, anamnestic, and laboratory parameters, enables prediction of recurrent pregnancy loss during the first trimester of gestation in 85.7% of patients. The obtained results may serve as prognostic markers for the potential restoration of fertility following previous pregnancy loss.